Flash Notes

Pharmacology | Chapter 3 “Diabetes”

ANTI-DIABETIC DRUGS

قسمنا الـanti-diabetic drugs إلى 3 مجموعات كبار، مش كده!

1- Insulin بكل أنواعه

2- مجموعة سميناها oral anti-diabetic drugs

3- ومجموعة اسمها new anti-diabetic drugs

Insulin

اتكلمنا عن الـinsulin تقريباً كل حاجة

:Source

مين فاكر الـsource بتاع الـinsulin كان إيه؟!

كان animal فى الأول beef or pig،

وبعدين بقى recombinant اللى هو الـhuman insulin،

سمعنا عن حاجة اسمها insulin analogue اللى هى عبارة عن الـrecombinant بتاع الـhuman insulin

بس غيرنا الـsequence بتاع الـamino acids، شلنا A.A وحطينا بدايل ليهم، استفدنا إيه؟! غيرنا ال

solubilityفـ غيرنا ال kinetics

فطلع لنا الـinsulin analogue زى الـAspart والـlispro

:Chemistry

لو فاكرين الـchemistry بتاعة الـinsulin، كان polypeptide متكون من 2 chains اللى هو A,B، لكن لما يطلعه الـpancreas لما يحصله release يبقى معاه كمان C chain وبنسميه pro-insulin

:Pharmacokinetics

فاكرين الـinsulin مينفعش يتاخد oral، دايماً يتاخد S.C

فى حالة واحدة بس اللى هى الـketoacidosis بدّى ساعتها soluble regular insulin، علشان مش suspention دا عبارة عن aqueous solution ، كان بيروح كل مكان

VISIT…

LANZAROTE

Caliente.COM

كان الـfate بتاع الـinsulin يحصله metabolism عن طريق **glutathione-insulin-trans-hydrogenase** اللى موجود فى الـliver والـkidney، بيفك الـbi-sulphide bonds ويفقد الـinsulin قدرته على الشغل

:Pharmacodynamics

:Mechanism of Action

الـinsulin بيشتغل إزاى؟!

هو ليه specific receptor اسمه tyrosine-insulin linked،

كان شكل الـreceptor اتنين alpha موجودين على الـcell membrane والاتنين beta بيخترقوا الـcell،

والـalpha لما تشتغل تشغل الـbeta، والـbeta تنشط الـactivity tyrosine kinase فيبدأ يعمل phosphorylation للـenzyme فيعمل 3 حاجات:

gene expression

ويغير نشاط الـenzyme بالزيادة أو بالنقص

ويبدأ يعمل translocation of Glut-4 transporter

:Actions of Insulin

الـactions بتاعة الـ insulin ملخصة كدا كده إنه **Anabolic**

مش كده!

1- Carbohydrate:

- إنه يزود الـglucose uptake
- إنه يزود الـGlucose Utilization ويدّى energy يعنى
- والـglucose الزيادة يتخزن على شكل glycogen وينشط الـglycogenesis
- ويمنع خط مهم أوى اسمه& glycogenolysis gluconeogenesis

2-Lipids:

يعمل إيه فى الـfat؟!

- يعمل lipogenesis
- ويقلل الـF.F.A فى الـblood

3-Proteins:

- على الـproteins بيكون anabolic، يحول الـamino acids لـproteins
- ويمنع الـcatabolism of proteins

4-K^+ :

يعمل إيه فى الـK^+ ؟!

- يزود الـGlucose Uptake ويدخل معاه الـK^+

:Indications of Insulin

عرفنا الـindications بتاعة الـinsulin، إنها بتتقسم لـDiabetic و non-diabetic

:non-diabetes

كلام مش مهم أوى يمكن أشهرهم الـhyperkalemia وأدّى معاه glucose

:Diabetes Mellitus

لكن الـdiabetes ده مهم أوى.

•Type 1:

بياخد insulin من الأول للآخر

•Type 2:

يا إما أديه مؤقت يا إما permanent

•Temporary:

بيتاخد مؤقت كعلاج للـstress ،

يعنى infection بأى نوع من أنواعه، surgery،pregnancy

بعد ما يعدّى البنى آدم فترة الـstress يبطل الـinsulin ويرجع للأقراص اللى كان بياخدها

•Permanent:

الـindication بتاع الـpermanent

← إنى أدّى insulin لـtype 2 على طول

← فشلنا بعلاجه بالخطوات كلها،

فاكرين الخطوات: الأول من غير أدوية أبدأ بالـexercise وبعدين دوا واحد غالباً بيبقى الـmetformin، منفعش يبقى دوايين، منفعش يبقى 3 من ضمنهم الـmetformin، منفعش يبقى insulin.

يبقى ده آخر حل بالنسبالى

← لو جالى diabetic ketoacidosis و أنا type II أخد insulin على طول، مينفعش أرجع للأقراص، دكاترة الباطنة دايماً بيقولوا Once DKA, Always Insulin

← لما يبقى فيه مشاكل فى الـkidney زى renal impairment يبقى لازم اتخلص من الدوا، الأقراص تعملى toxic effect اعمل shift للـinsulin على طول

:Adverse Effects of Insulin

عيوب الـinsulin كده بسرعة، كان فى عيوب local وعيوب systemic

:**Local Reactions***

• أهمها الـ**lipodystrophy**، يغير طبيعة الدهون اللى تحت الجلد atrophy أو hypertrophy، غالباً بيبقى atrophy

وعلاجها أو تجنبها إنى أغير الـsite of injection على طول

• كان فيه **infection** 1ry و infection 2nd، كلام مش مهم أوى

:**Systemic Reactions***

1- تدخل الواحد فى **Hypoglycemia**

الـhypoglycemia كان ليها أسباب و أعراض و علاج

* **Causes**: Too much, Too little, Too much
←Too much insulin يعنى جرعة زيادة
←Too little food intake يعنى نسيت آكل
←Too much exercise يعنى دخلت كتير glucose جوه الـskeletal muscle وعملت hypoglycemia
* **Manifestation**:
أعراضه حاجتين مهمين
←Sympathetic عالى، ابتديت أحس palpitation عالى و tremors و sweating
← ومعاه حاجة اسمهاNeuro-glyco-penia تبدأ يقل الـglucose بتاع المخ، فده عمل مشاكل زى confusion, irritability, headache, blurring of vision ومش عارف إيه لغاية ما وصلنا لـconvulsion وcoma، يا تلحق العيان أو يموت منك أو يحصله permanent brain damage
***Treatment** :
طبعاً علاجه كان سهل
← لو العيان لسه conscious
ياخد oral sweets أى حاجة مسكرة، وعلى فكرة معظم الحاجات المسكرة مفيهاش glucose بيبقى فيها sucrose أو polysaccharide مفيهاش glucose بالتحديد يعنى، لكن كل ده هيتهضم ويتكسر فى الـGIT ويدّى Glucose بعد كده
← لو كان العيان فى coma
مينفعش ياخد حاجة oral، يبقى أحسن حل IV Glucose 50\50 يعنى 50% تركيز، 50 ml و يكون IV
كتاب القسم كاتب حتة clinical حلوة أوى بعد حقن الـglucose، الـglucose ده irritant على الـveins ممكن يعمل thrombus فبعده على طول لازم أغسل الـvein بمحلول ملح يعنى أعمل flush، يمنع إن يحصل مشكلة مع الـIV Glucose
← لو مفيش glucose، معرفش الحقيقة ليه بقى!
يبقى Glucagon، والـGlucagon ده بيتاخد S.C أو I.M لأنه polypeptide
← مفيش خالص!
يبقى adrenaline، بس بشرط إن العيان ميكونش عنده hypertension ولا arrhythmia ولا angina لأن ده ممكن يعمل مشكلة مع الـadrenaline
كان فى ناس مسمعتش آخر side effects 2 بتوع الـinsulin
2- حاجة اسمها **Somogyi Effect**:
ده اسم شخص يابانى يعنى، إن العيان لما ياخد حقنة insulin كبيرة بالليل يصحى الصبح يلاقى عنده morning hyperglycemia، فكانوا فاكرين إن العيب إن ال insulin جرعته قليلة ، إن جرعة الـinsulin مظبطتش الدنيا فصحيت سكرى عالى،
اتضح إن المشكلة مش كده!
إن الـinsulin فى الليل بيقل شوية hypoglycemia و أنتم عارفين كلكم إن على الفجر بيعلى ال GHو غيره ، ودى أصلاً بتعلى الـglucose، فكل ما أدّيت جرعة insulin أكتر كل ما السكر بالليل

نقص أكتر كل ما طلع anti-insulin زيادة. فأصحى الصبح سكرى عالى، كان غلطتنا زمان إن احنا نعلّى جرعات الـinsulin. بص تلاقى كل ما علّيت الـinsulin تلاقى العيان يصحى الصبح سكره أعلى أو يدخل غيبوبة بالليل وميصحاش،

لكن اللى كان بيحصل هو rebound hypertension،

حلها بقى سهل أوى إنى أقلل الـdose بتاعة الـinsulin بالليل "evening dose"، يبقى ده المقصود بكلمة Somogyi effect، كانوا ساعات بيسموها Dawn Phenomenon،

Dawn هو الفجر اللى هو فى الفجر بيزيد عندك الـsteroids و الـGH فتعليلك السكر شوية

3- العيب الأخير هو **الـweight gain**:

وغالباً مرتبط بالـanabolism يعنى بيتكون proteins وfats وكده.

إيه بقى باين عليه الوزن الزيادة؟

Type II ده غالباً obese جاهز،

Type I ده بيكون underweight طفل صغير وعنده catabolic effect ومعندوش insulin، فيبتدى ياخد insulin وزنه بيتدى يعلى شوية

Oral Anti-Diabetic Drugs

نبدأ النهاردة مجموعة الـoral anti-diabetic، هنقسمها حسب تقسيمة الكتاب ومعظم التقسيمات إلى مجموعتين

Insulin Secretagogues

مجموعة اسمها Insulin Secretagogue، من اسمها كده الـmain action is to release Insulin،

يبقى طالما بيطلعوا insulin يبقى لازم فى شرط إن لسه الـpancreas عنده القدرة إنه يصنع insulin، مش كده**!**

يعنى مبدأياً كده مينفعوش لوحدهم فى type I، مستحيل Type I ده معندوش insulin خالص.

يبقى الشرط الأساسى إن لسه الـpancreas عنده قدرة على إفراز الـinsulin، هتلاقى كتاب القسم قايليك بعد شوية لسه باقى على الأقل 30% من islets of Langerhans بتاعة الـbeta cells شغالة

المجموعة دى كلها ليها نفس الـmechanism of action وليها نفس العيب الأساسى،

طالما طلعت insulin يبقى العيب فيها Hypoglycemia، يعنى هتقول الـhypoglycemia زى ما قلتها فى الـinsulin أسباب وأعراض وعلاج.

هنقسمهم لمجموعتين:

مجموعة هنسميها **Sulfonylurea**

ومجموعة **others** بقى، فيها Meglitinides و Repaglinide

وحاجة اسمها D-Phenylalanine زى الـNateglinide

ودول Non-Sulfonylurea

يبقى Sulfonylurea وغيرهم، بالنسبالى أنا فى سنة تالتة كلهم شبه بعض، الفرق الأساسى إنه دول فيهم Sulfonamide structure ودول لأ، يمكن ده الفرق الأساسى أو الوحيد فى بعض الحالات،

طب دى فرقت معاك إيه؟!

إن الـsulfonamide يعمل allergy ساعات تبقى fatal،
ممكن تعمل فى الناس الكبيرة اللى بتاخد حاجات فيها sulfonamide بتسبب anaphylactic shock،
فيقلك لما تكتب ليهم دوا أوعى تكتب دوا فيه sulfa.
يبقى وجود الـsulfonamide بيخلينى allergic لأى دوا شبه الـsulfa، صح!
دى بيسموها إيه؟
بيسموها **Cross Allergy**
دى بالنسبة للتقسيمة بتاعة الـinsulin Secretagogues

Insulin Sensitizers

دول كل ما تيجى سيرتهم هقولك **they don't release insulin**، طريقة شغلهم هنعرفها بس مش قادرين على إفراز الـinsulin من الـpancreas يعنى مبيعملوش Hypoglycemia
يعنى أقدر أسمّى الـSecretagogues ← Oral Hypoglycemic،
لكن دول مقولش عليهم Oral Hypoglycemic، أقول عليهم oral anti-diabetic ماشى، أقول عليهم **Euglycemic**، EU يعنى معناها بيعملوا normalization،
فى ناس بيقولوا بيعملوا hypo! هم بيعملوا لما يتاخدوا مع الـinsulin لكن لوحدهم ميعملوش،
لو اديّت لعيان type II من دول مفيش احتمال انهم يعملوا hypoglycemia، هم بيحسنوا أداء الـinsulin اللى موجود
هنسمع تقسيمهم برده،

Biguanides

مجموعة اسمها Biguanides، دول مبقاش منهم فى الطب غير نوع واحد اسمه **الـMetformin** اللى اسمهم التجارى Glucophage مشهورة جداً، كان فى دوا اسمه الـphenformin اتسحب من السوق

Thiazolidinedione

المجموعة التانية صعبة شوية بس مختلفة فى الـchemistry والـmechanism
اسمها الكيميائى Thiazolidinediones، افتكر إن اسمهم **Glitazones**
هنسمع إن شاء الله Rosiglitazone و Pioglitazone
هم دول إن شاء الله الـoral insulin Sensitizers

New Anti-Diabetic Drugs

المجموعة الأخيرة اسمها new، بصنع حاجة شبه الـendogenous، بصنع حاجة شبه الـAmylin
هنسمع عنهم إن شاء الله، دى اللى بيطلع فيها الجديد كل شوية بنسمع عن دوا جديد فى المجموعة دى.

Insulin Secretagogues

Sulfonylurea

نبدأ نتكلم إن شاء الله فى المجموعة اللى اسمها الـsulfonylurea
الـsulfonylurea والـBiguanides سؤالين متكررين جداً جداً فى امتحان آخر السنة
هى المجموعة دى شبه الـsulfonamide، الـsulfonamide دى بتتاخد فى علاج الـinfection، مش كده!
الـanti-bacterial هناخدهم إن شاء الله على آخر الـchemotherapy،
أيام فى الحرب العالمية التانية لما كان بيحصل جروح كبيرة فى الحرب ومكانش فى لسه anti-biotics كبيرة،
مكانش فى penicillin ولا cephalosporin ولا الكلام ده كله،
مكانش فيه تقريباً غير الـsulfa، فلقوا حاجة غريبة قوى إن الجنود اللى متصابة بجروح wounds وادوهم
جرعات كبيرة من الـsulfonamides دخلوا فى hypoglycemia وكان فى coma و death،
هم بدأوا يفكروا فعلاً إن الـsulfonamides ده ممكن يعمل hypoglycemic effect،
فاخترعوا مجموعة الـsulfonamides، تعالى نبص على الكلام اللى بيقوله الكتاب

:Preparation

فى الكتاب أول حاجة بدأوا بيها الـpreparation
كل الأدوية دى **synthetic** وكلهم زى ما قلنا related للـsulfonamides فى التركيبة
هنحفظ التقسيمة first و second، هنحفظ الأسماء فى كل مجموعة، مش مطلوب مننا الجرعات ولا أسامي تجارية

:First Generation

الجيل الأول منهم متقسم حسب الـduration of action

1- :Short acting
هتلاقى دوا اسمه **Tolbutamide**
2- :Intermediate acting
دوا اسمه **Acetohexamide**، وده فى خاصية إنه بيدّى active metabolite، يعنى هو بنفسه يشتغل ولما يعدى على الـliver يدّى active metabolite
3- :Long acting
دوا اسمه **Chlorpropamide**، بطئ جداً ومليان عيوب

:Second Generation

المجموعة الجديدة فى الطب اسمها second generation

- أولاً هى more potent عن الـfirst، ولو أخدت بالك من الـfirst هتلاقى الجرعات بالجرام وتبص على الـsecond تلاقى الجرعات بالـmg، معدش عندنا فى الطب أدوية بالجرام، ده كان قديماً علشان أعمل effect لازم أدّى جرعات عالية
- الميزة التانية إنهم less toxic، أعراضه الجانبية أقل بكتير من الجيل الأول
- الميزة التالتة و الأهم هتلاقى إنهم أسرع up to 24 hours، يقعدوا من 10 ساعات أو 12 ساعة لحد 24

ساعة للجرعة الواحدة

دى معناها إيه؟!

• إن ليهم more compliance للمرضى .

الجيل التانى أساميه صعبة شوية بس ممكن تساعدك شوية إن المقطع الأول من الاسم هو GLI،

Glibenclamide، Glipizide، Gliclazide، Glimepiride، كلهم بالنسبالى حلوين،

لسوء حظنا إن الأمريكان بيسموا الـGlibenclamide ده باسم علمى تانى glyburide، وإحنا ساعات بنجيب الأسئلة بتاعتنا من كذا source فممكن يجيلك سؤال على الاسم التانى ده

Pharmacokinetics:

نبص على الـkinetics، عايزين واحنا بنقول الـkinetics من كل حاجة بنقولها نطلع حاجة مهمة بقى.

1- **Absorption**:

هما بيتاخدوا إزاى؟

Oral، صح!

يبقى دى مجموعة اسمها ORAL، أنا فاكر مرة فى امتحان واحد قعد جنبه الـoral hypoglycemic بيتاخدوا إزاى!!

هما اتعملوا أصلاً علشان يخففوا معاناة العيان اللى بياخد insulin، يبقى بيتاخدوا oral

2- **Distribution**:

• نيجى نبص بقى على حتة الـdistribution، هما **بيعدوا الـBBB** ودي من عيوبهم علشان لما نبص على الـside effects هنلاقى headache و confusion و ataxia وvertigo، يبقى دى مش حاجة لطيفة إنهم يوصلوا للـbrain

• النقطة التانية إن هم **can pass placental barrier**،

فكرنى كده لو حامل وعندها سكر كان علاجها إيه؟

insulin، صح!

الحتة دى اتقالت قبل كده إنى بعتبر الـpregnancy حالة stress فكده كده مش هديها oral، ولو اديتها oral تبقى مشكلة لأنه هيوصل للـplacenta ويعدى ويبقى يا إما teratogenicity يا إما حاجة اسمها fetal hypoglycemia

ممنوع إنى أستخدم الـsulphonamide فى الحوامل،

الـinsulin بيعدى بس غالباً بيتكسر فى الـplacenta فالجزء اللى بيوصل للـfetus قليل مفيش منه مشكلة، مفيش hypoglycemia

• النقطة التالتة ودى نقطة مهمة علشان نبتدى نألف منها drug interactions،

إنهم **high bound to plasma proteins**، بس أنا مفهمتش حاجة!

Bound دى يعنى إيه؟

يا ترى بتـdisplace other drugs ولا هى نفسها بيحصلها displacement by other drugs؟!

الدوا ده فيه الاتنين، فيه الخاصيتين،

* يعنى يقدر يـdisplace الأضعف

← (والأضعف الملطشة اللى هو الـwarfarin) يعنى لو خدت العلاج ده مع الـwarfarin، الـwarfarin هيحصله displacement فتلاقى العيان جاله نزيف، إعمل حسابك وقلل الـdose of warfarin

* يبقى أمال مين اللى يزيحه؟

← NSAIDS، طبعاً حفظناهم على الأقل الـaspirin ومجموعة الـsulfonamide anti-biotics اللى هو أصلاً شبههم.

، يبقي دول بيعملوله إزاحة من علي الـplasma proteins.

احنا قريب لسه مخلصين الـblood، وكان مكتوب في علاج الـhyperlipidemia مجموعة اسمها statins ومجموعة اسمها fibrates، وكان مكتوب في الـdrug interaction بتاعهم انهم بيـ displace oral anti coagulants & oral hypoglycemics، صح؟ يبقي انت المفروض تحطهم هنا بقي.

يجيلك العيان بإيه؟

عيان بياخد Aspirin وبياخد علاج من دول، انت كنت مظبط الدنيا لكن هو اضطر ياخد Aspirin أو NSAID، هيجيلك العيان بإيه؟

Hypoglycemia وممكن يدخل في coma، يبقي أعمل حسابي وأقلل جرعة الـsulfonylurea لأن خدنا إنهم بيتزاحوا من ع الـplasma ptns.

Metabolism & Excretion:

دى النقطة الأخيرة في الـkinetics، الـsulfonylurea جزئيا بيحصلهم metabolism عن طريق الـliver وجزء منها بينزل في الـurine unchanged.

يعنى إيه الكلمة دى في الـgeneral؟ لما اقولك الدوا نزل في الـurine unchanged يبقي نزل active، نزل زي ماهو يقدر يشتغل.

فرقت معانا ف إيه؟

يبقي خلي بالك بلاش منه لو عندنا hepatic or renal failure، يبقي عيان type II لو جاله renal impairment لازم نوقف الـoral drugs ونبتدى معاه insulin.

دى معلومة قديمة النهاردة، الجديد بس الـliver، عشان الأدوية دى الـmetabolism بتاعها جزئيا في الـliver.

هقولك معلومة بقي وانت ألف، بيتكسر بالـHME زي معظم الأدوية، يبقي يعمل drug interactions مع الـother drugs.
لو أخدته مع HME inducers زي Rifampicin يبقي هيزودلي نشاط الـenzymes فالدوا الـhypoglycemic ده شغله هيقل فلازم أعوض بانى أعلي جرعته.
طيب لو أخدته مع HME inhibitor؟ المشكلة أوحش، إيه الأخطر hypo or hyperglycemia؟ hypo طبعا، الـhyper ده لو دخل في coma ممكن يقعد كده كذا يوم ونلحقه ان شاء الله، لكن الـhypoglycemic coma دى ماتتلحقش، ولو اتلحق يدخل في permanent brain damage، فخطر اوي انى أخلي الدوا ده مايتكسرش، يعمل exaggerated effect.

هوريكوا كده في الـdrug interactions بعض الأدوية كده HME inhibitors، يمكن لسه فاكرين Cimetidine، حاجة كده من الحاجات المشهورة بتاعة الـpeptic ulcer، وكاتب حاجات تانية هقولكم عليها زي Allopurinol وغيره، يبقي ده drug interaction مهم.

آخر حاجة بقي الـexcretion:

فيه جزء من الدوا نازل في البول unchanged وفيه جزء نازل بعد ما اتكسر، مش كده؟ يعنى الـurine فيه الـactive وفيه الـmetabolite.
وياريت تفتكر إن بجانب الـrenal excretion فيه جزء نازل active في الـbreast milk.

إيه رايك؟ lactating female بتاخد oral hypoglycemic وبينزل في الـmilk للبيبي؟ مشكلة كبيرة دى مش كده؟ يدخل في hypoglycemia.
يبقي contraindicated في الـlactating female والـhepatic patient والـallergy و ال pregnancy.

Pharmacodynamics

طريقة شغل الدوا ده.

الدوا ده بيشتغل ع الـbeta cells زي ما الجلوكوز بيعمل، الـbeta cells دى جواها insulin عايزين نعمله release، كان الجلوكوز بيحصله uptake جوا الخلية بحاجة اسمها GLUT-2 صح؟
بعد كده بيحصله glycolysis ويدى ATP، اللي كان بيعمل إيه؟
يقفل ATP-sensitive K^+ channels بتاعة الـbeta cells، منعت خروج الـK^+، يبقي انت عملت depolarization، فتفتح الـchannels Ca^{2+} فالكالسيوم دخل وعمل exocytosis.

بالظبط دى طريقة عمل مجموعة الـsecretagogues، زي الجلوكوز بالظبط، في كتب الفارما الكبيرة بيقولك هما بيمسكوا في حتة معينة في الـchannel K^+ اسمها sulfonylurea receptor، عشان لو لقيت حد في الشفوي علَي مستوي الأسئلة شوية.

أهم action عملت إيه؟

release of insulin، صح؟ هى دى شغلته.
يبقي نمرة واحد هى دى.

نمرة 2:

هيقلل الـglucagon release، هيفيد بايه ده عيان السكر؟
الجلوكاجون ده أصلا بيقلل الـinsulin، يبقي أما أقلله بساعد شغل الـinsulin.

كتاب القسم كاتب معلومة بين قوسين: مش عارفين الـaction ده direct من الدوا نفسه ولا هو نتيجة الـinsulin release.
انتو عارفين ان الـinsulin والـsomatostatin بيقللوا إفراز الجلوكاجون.

المعلومة التالتة هتلاقوها في الكتاب بس أنا بصراحة مش لاقيها في كتب الفارما، إن الأدوية دى بتقلل الـcatecholamine release، تقلل خروج الأدرينالين والـنور أدرينالين من الـadrenal medulla.

طب انا استفدت ايه؟

ما الcatecholamines دى anti-insulin صح؟

النقطة الأخيرة:

نقطة مهمة في الطب، إنه يشتغل كـinsulin sensitizer، يعنى مش بس يطلع إنسولين زيادة لأ كمان يزودوا الـsensitivity بتاعة الـinsulin receptors علي الـskeletal muscles & adipose tissue وعلي الـliver.
الأماكن بقي بتاعة شغل الإنسولين.
يبقي الدوا ده insulin secretagogue وفي نفس الوقت insulin sensitizer، ده بيقولوا عليه extra pancreatic action.

فيه كتب فارما بتقسم شغل الدوا ده pancreatic & extra pancreatic.
مين يعرف يقولهم بقي؟

علي الـpancreas أهم حاجة يزودوا الـinsulin release بالطريقة اللي احنا قلناها، وكتاب القسم بيقولك بيزود sensitivity of receptors للجلوكوز، وع البنكرياس كمان بيقلل الـglucagon release.

أمال إيه الـextra pancreatic؟

يزود الـsensitivity of insulin receptors وحط معاها انه بيقلل الإفراز بتاع الـcatecholamines.
ده بالنسبة للـpharmacological actions.

خلي بالك من دوا اسمه chlorpropamide، الدوا ده واحد من الجيل القديم بس مكانش قوي وtoxic.
الدوا ده عنده خاصية مهمة أوي، بيعمل شغل شبه الـADH، كتاب القسم قايل إنه بيزود شغل الـADH ع الـnephron مش كده؟
فيه كتب بتقول إنه بيزود الـADH، وفيه كتب بتقول إنه عنده ADH action، الخلاصة إن الـADH بقي شغال زيادة، حلوة ولا وحشة؟
هى كويسة لو عنده نقص في الـADH، يعنى أخده لو عندى نقص في الـADH، بيقولوا ع المرض ده diabetes insipidus.

طب إفرض عيان عادى عنده diabetes mellitus وابتدى ياخد العلاج ده والـADH بيزيد، هيحصله ايه؟
الـADH هيشتغل ع النفرون وعمال يرجع مية مش صوديوم، الـADH بيعمل facultative water reabsorption، يرجع مية علي حسب مانت محتاج بدون ملح، كتاب القسم كاتب انه بيعمل edema، في معظم الكتب مش مكتوب edema ولكن مكتوب الاتى: dilutional hyponatremia.

انت عملت ايه؟

رجعت مية بس مرجعتش معاها ملح، الملح ف جسمك زي ما هو بس بقي دايب في مية كتير، فيبقي مخفف.
بس المشكلة الأوحش مش الـedema، المشكلة انه حصل تخفيف لتركيز الصوديوم في الدم، عارف يعمل ايه بقي؟
بيقلل الbrain activity، فيه ناس بتدخل في غيبوبة، وتطلع مشكلته انه عنده الـADH عالي فقلل تركيز الملح في الدم عشان زود الميه، يبقي بيعمل dilutional hyponatremia، دى للي يحب يعرف، الـedema حلوة للي مش عايز يعرف.

يبقي ايه بقي استعمالهم؟

ممكن اعالج بيهم diabetes insipidus، أدي الدوا اللي اسمه chlorpropamide في الناس اللي عندهم hypothalamic-pituitary type.
الأهم بقي أديه في أي عيان diabetic type II، بس بشرط أكون جربت في الاول الdiet والexercise، مش دى أول خطوة؟

كتاب القسم كاتب في النظري معلومة قديمة شوية، كان زمان لما بعالج عيان diabetic ببص للعيان اشوفه obese ولا non obese واختار الدوا.
الobese ده عايزله دوا يسد نفسه فبديله metformin، الnon obese الsulfonylurea دى بتزود الappetite فبديه للعيان الnon obese.

كتاب القسم كاتب حاجة لطيفة اوي، جايز يكون العيان non complicated، يعنى ايه؟

يعنى مهواش محتاج انسولين ولا عنده stress ولا pregnancy ولا infection، وميكونش دخل مرة في diabetic ketoacidosis معندوش history of DKA، وميكونش العيان ده عنده major organ failure، يعنى ايه؟ يعنى liver & kidney، والكتاب كاتب الـheart وهقولك تفسيرها دلوقتى، مكتوبة في الجزء بتاع contraindications في الكتاب.

طبعا الـcardiac اذا كان heart failure يبقي متوقع انه blood supply to liver & kidney يبقي قليل، فقدرته ع التخلص من الدوا أقل، لكن فيه من العيوب بتاعة الدوا اللي هقولها انه ممكن يعمل مشاكل في الـcoronaries، هو نفسه اخاف انه يعمل مشاكل ischemia أو infarction، ان شاء الله هقولها دلوقتى.

قبل ما اقول contraindications لازم اقول adverse effects:

أشهر عيب في الدوا ده هو hypoglycemia، وزي ما قلتلك اول ماتيجى سيرة hypoglycemia هتكلم عليها زي الانسولين too much/ too little/ too much، أو زي حالتنا هنا انه العيان يكون عنده مشاكل renal or hepatic، أو يكون old age مش قادر يكسر الدوا، ده بالنسبة للعيب نمرة 1.

العيب نمرة 2:

هو بيزود الappetite وعشان كده بنخاف نديه في obese patients، العيوب بتاعة الدوا مقسمهالك a, b, c, d, e, f, g مش كده؟

الـA هى allergy، الـcross allergy مع sulfonamides.

الـB هى bone marrow depression، فيه ناس ع المدى البعيد لما بيتدوا ياخدوا الادوية دى تقل كفاءة الbone marrow، هو ده من حاجتين اللي حابب يعرف، هيعمل neutropenia يعني هيقلل الneutrophils في الblood وكمان thrombocytopenia.
يبقي معرض لايه العيان ده؟
للinfections، ومتنساش ان ده عيان diabetic فبيكون عنده مشكله في المناعة، يبقي ده سيء جدا، والthrombocytopenia تخليه يحصله شوية نزيف.

الـC يعنى cholestatic hepatitis أو cholestatic jaundice، يعنى بالعربي كده العيان ياخد الدوا ويجيلك عنده صفرا، ولو انت دكتور باطنة وجالك عيان عنده صفرة اول حاجة هتفكر فيها ايه؟ hepatitis، تطلع مشكلته مشكلة ادوية، ان شاء الله هنجمع الادوية اللي بتعمل كده عشان فيه دكتور من الدكاترة بتاعتنا بيسال في الشفوي ايه الادوية اللي بتعمل cholestatic hepatitis.

ايه الفكرة بقي؟ انه الدوا ده بيعمل inflammation في الhepatocytes.
هو الكبد سليم بس مشكلته ان الhepatocytes بتورم كده، يحصلها edema فتقلل نسبة ان الbile يحصله excretion، عشان كده لو خدت بالك هو اسمه ايه؟ cholestatic.
يعنى ايه chole؟ bile وstatic يعنى حصل ركود في الbile، يبقي ده بسبب الinflammatory condition في بعض الادوية ومن ضمنها chlorpropamide.

Once انك وقفت الدوا العيان هيخف، يبقي ده بالنسبة لحرف الC.

حرف الD:

الناس اللي حضروا معانا الblood هيفتكروها، Disulfiram-like action ويقال عنها alcohol intolerance، افكركم بيها.
الDisulfiram كان طلع عشان يعالج ادمان الكحول، وقلنا ان الethyl alcohol بيتكسر لacetaldehyde ويدينى بعد كده acetic acid وCO_2 وميه.
اللي بيحول الacetaldehyde لCO_2 وميه هو enzyme اسمه aldehyde dehydrogenase، الـDisulfiram بيقفل الانزيم ده.

يبقي العيان لو ضعف واخد الalcohol وهو بياخد Disulfiram هيعلي الacetaldehyde ويحصله nausea جامده وflushing، عشان كده بيتقال عليها alcohol intolerance، يعنى العيان مبيقاش قادر انه يتحمل الكحول.

ده side effect في كل البشر؟
لأ في الalcoholic بس.

الـE يعنى edema بسبب انه بيزود ADH secretion، واتفقنا ع الاسم الموجود في كل الكتب اللي اسمه dilutional hyponatremia.

كل الكلام ده بنشوفه اكتر مع الchlorpropamide.

الـF دى ميصحش تنساها وانت بتتكلم ع الsulfonylurea وهى failure، يعنى الدوا معادش يشتغل، ليها احتمالين:

* انه الدوا في أول يوم خدت فيه العلاج مجابش نتيجة ودي بيسموها 1ry، مفهومة؟
يعنى مفيش استجابة من الـ1st dose او من اول يوم في الtreatment.

تفتكر تفسيرها ايه؟

هو انا كنت بديهم علي امل ايه؟ ان 30% من خلايا الpancreas لسه شغالة، بس طلع العيان ده معندوش 30%، عنده أقل، عشان كده حصل failure.

* الـ2ry failure هو عيان فضل ياخد الدوا لعدد من السنين وفجأة معادش بيشتغل.

هى ليها تفسيرات كتير بس اللي في الكتاب هي اللي عليك، انه حصل exhaustion للbeta cells.
هو ايه اللي وصله انه عنده سكر؟ انه beta cells ابتدى يكون فيها مشكلة وبقي عنده 30%، يبقي ممكن مع مرور السنين المشكلة اللي بوظت ال70% تبقي بوظت الباقي.

الـG هى مشاكل الGIT، هو بيزود الappetite طبعا، كمان يعمل nausea، يعمل vomiting يعمل hyperacidity، يعمل diarrhea، المشاكل الموصوفه مع الدوا ده.

الـH دى عليها اختلافات كتير طبعا، انه هو بيزود مشاكل الischemic or coronary heart disease، هى دى احصائية عملوها الامريكان من فترة طويلة اوي وطلعوا ان العيان اللي بياخد الادوية دى ممكن يجيله angina أو infarction.
وجه بعد كده الإنجليز وعملوا دراسة وقالوا إن الإحصائية دى بتاعة الأمريكان فاشلة وطلعوا ليها عيوب وانهم ما بيزودوش، إحنا بقي ملناش علاقة.

يبقي هو بيزود احتمالات ischemic heart disease، احتمالات.

بعدين فيه مشاكل فيه الـCNS، ممكن يحطوها مع الC، ليه حطوها كده؟!

يعمل headache وconfusion وataxia وvertigo، ايه vertigo دى؟ صح، يجيلك العيان يقولك المكان بيلف بيا.
ايه ataxia دى؟ انه العيان مش قادر يعمل coordinated movement.

اخر حاجة بقي teratogenic، بس الحاجة الأهم إنه يعمل hypoglycemia، الhypoglycemia في الfetus ممكن تاثر ع brain development فتبقي حاجة مزعجة أوي.

Contraindications

مين مياخدش sulfonylurea؟

الـpregnancy، الhepatic & renal patients، allergy، stress، DKA.

أقولهالك بطريقة سهلة اوي، الCI بتاعة المجموعة دى تقريبا بتساوي الindications بتاعة الانسولين مش كده؟
يعنى العيان اللي لازم مياخدش sulfonylurea هو العيان اللي بياخد انسولين.

كتاب القسم كاتب type I، هو ممنوع ليه؟

هو لوحده مش هيعمل حاجة مش كده؟ هى الفكرة انه ميبقاش هو العلاج بتاع type I.

في الطب طبعا ينفع ادى sulfonylurea في عيان hepatic or renal واعمل dose adjustment، لكن في

الفارما والامتحانات بيبقي C.I.

Drug interactions

اعتقد 80% منها اتقال، وأول حاجة حكاية plasma protein displacement، الدوا بتاعنا ده بيـ displace warfarin من ع الplasma ptns، لكن الaspirin ده واحد من NSAIDs والـsulfonamides كانت antibacterial، الاتنين بيـdisplace الsulfonylurea من plasma ptns.

في الـliver: الـHME inducers هتكسر الدوا بمعدل أعلي، يبقي we have to increase the dose.